

THESIS

MUNICH

1967

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Dr. Rudolf Zenker

Klinik und Therapie des malignen Melanoms

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München
vorgelegt von

Peter Dippel
aus
Augsburg.
1967

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153723_0118

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Dr. Rudolf Zenker

Klinik und Therapie des malignen Melanoms

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München
vorgelegt von

Peter Dippel
aus
Augsburg.
1967

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. Rudolf Zenker

Mitberichterstatter: Privatdozent Dr. Fritz Rueff

Dekan: Prof. Dr. Manfred Kiese

Tag der mündlichen Prüfung: 14. März 1967

Meinen Eltern

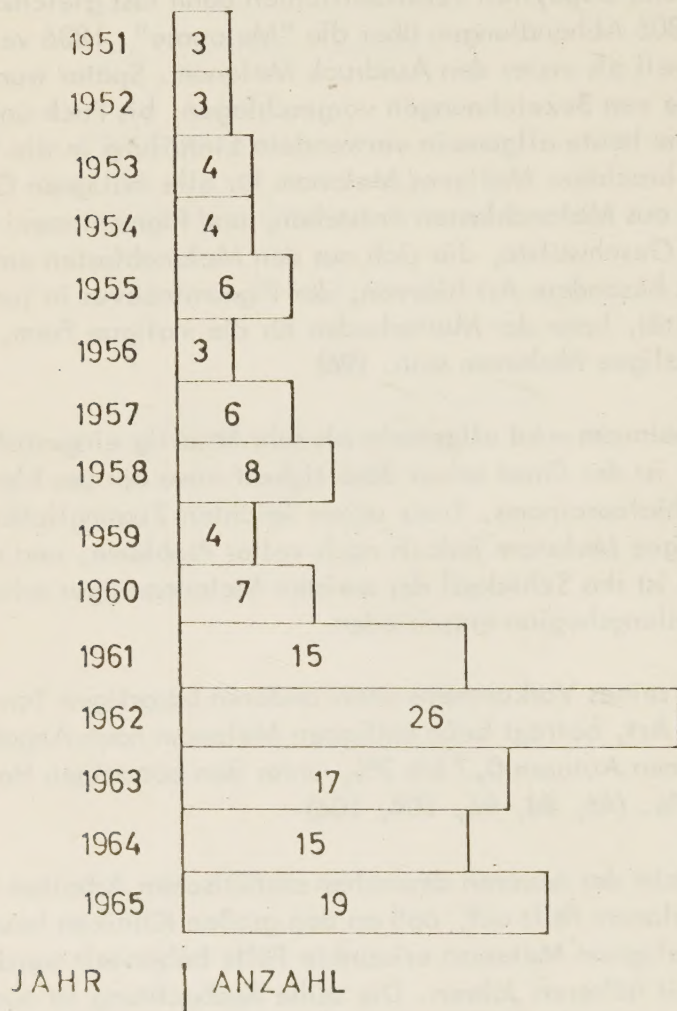
Das maligne Melanom, der "schwarze Krebs", beschäftigt die Medizin schon seit langer Zeit. Der Grund hierfür ist seine auffällige Farbe und sein oberflächlicher Sitz. Die erste Beschreibung stammt bereits von Hippokrates (de Chohnoky). Im 18. Jahrhundert wurde das erbliche maligne Melanom des Schimmels ausführlich beschrieben. Laennec und Dupuytren veröffentlichten dann fast gleichzeitig im Jahre 1806 Abhandlungen über die "Melanose". 1836 verwendete Carswell als erster den Ausdruck Melanom. Später wurde dann eine Fülle von Bezeichnungen vorgeschlagen, bis Pack und Livingstone eine heute allgemein verwendete Einteilung in die Fülle von Namen brachten: Malignes Melanom für alle malignen Geschwülste, die aus Melanoblasten entstehen, und Pigmentnaevi für die gutartigen Geschwülste, die sich aus den Melanoblasten entwickeln. Eine besondere Art hiervon, der Pigmentnaevus in junctionaler Aktivität, kann der Mutterboden für die maligne Form, eben für das maligne Melanom sein. (96)

Das maligne Melanom wird allgemein als sehr bösartig eingestuft. Nach Büngeler ist der Grad seiner Bösartigkeit etwa der des kleinzelligen Bronchialcarcinoms. Trotz seiner leichten Zugänglichkeit steckt das maligne Melanom jedoch noch voller Probleme, und nach den Statistiken ist das Schicksal der meisten Melanomträger schon vor dem Behandlungsbeginn entschieden.

Die Häufigkeit seines Vorkommens unter anderen bösartigen Tumoren, gleich welcher Art, beträgt beim malignen Melanom nach Angaben von verschiedenen Autoren 0,7 bis 2%, unter den bösartigen Hautgeschwülsten 3-5%. (46, 84, 96, 104, 106)

Bei der Durchsicht der neueren deutschen statistischen Arbeiten über das maligne Melanom fällt auf, daß an den großen Kliniken heute viel mehr an malignem Melanom erkrankte Fälle behandelt werden im Vergleich mit früheren Jahren. Die selbe Beobachtung ist auch an der Chirurgischen Klinik der Universität München zu machen, hier hat die Anzahl der Fälle pro Jahr gerade seit 1960 sehr stark zugenommen. (Abb. 1) Eine Erklärung für dieses Verhalten wäre die bessere und weiter verbreitete Kenntnis des malignen Melanoms. Durch

sie wird das maligne Melanom heute früher erkannt und die dadurch prognostisch besser einzustufenden Fälle werden dann an die Zentren mit diagnostischer und therapeutischer Erfahrung überwiesen. So gelangt heute mancher Patient, der früher seinem schlimmen Schicksal überlassen wurde, zu einer sinnvollen und aussichtsreichen Behandlung



Anzahl der Melano-Malignomfälle
pro Jahr.

Die hier ausgewerteten Fälle von malignem Melanom wurden in einem Zeitraum von 15 Jahren, vom 1. Januar 1951 mit dem 31. Dezember 1965, an der Chirurgischen Klinik der Universität München behandelt. Ihre Zahl beträgt insgesamt 140 Fälle, davon sind 73 Frauen und 67 Männer. Außerdem werden hier noch 17 Fälle mit-untersucht, bei denen wegen ihres klinischen Erscheinungsbildes oder aus ähnlichen Gründen der Verdacht bestand, es handle sich um ein malignes Melanom, sich aber bei der histologischen Untersuchung eine andere Erkrankung herausstellte (9 weiblich, 8 männlich). Nebenbei wurden noch 15 pigmentierte Naevi mitgezählt (10 weiblich, 5 männlich). Zusammen sind das 172 Fälle.

Bei bestimmten konstitutionellen Voraussetzungen tritt nach heutiger Ansicht das maligne Melanom häufiger auf. Besonders der Pigmentationsgrad von Haut, Haaren und Augen spielt hier eine große Rolle. In Bezug auf Pigmentationsunterschiede der einzelnen Rassen findet man bei Negern viel seltener ein malignes Melanom als bei Weißen, und um desto seltener, je dunkler sie pigmentiert sind. Bei Ihnen tritt auffällig häufig das maligne Melanom an der Fußsohle auf, einer besonders gering pigmentierten Stelle. Was den unterschiedlichen Pigmentierungsgrad bei Weißen betrifft, so sind besonders die Blonden mit blauen oder haselnußfarbenen Augen und heller, gegen Sonnenbrand sehr empfindlicher Haut für das maligne Melanom anfällig. Die zweitgrößte Gruppe sind die Rothaarigen mit Sommersprossen (Pack, Davis, Oppenheim). Auch wurden bis jetzt bereits 9 Familien mit erblichem malignem Melanom in der Literatur beschrieben (79). Auch unter den Patienten der Chirurgischen Klinik der Universität München war ein Mann, der an einem malignem Melanom im Alter von 70 Jahren verstarb, dessen Mutter im Alter von 76 Jahren ebenfalls an einem malignem Melanom gestorben war.

Charakteristische Zeichen des Aussehens bei Patienten mit malignem Melanom, nach Pack: Tabelle 1.

A Haarfarbe	Anzahl	%
Gesamtzahl	273	100
Blond	100	36,6
Rot	41	15,0
Braun	95	34,8
Schwarz	37	13,6

B Augenfarbe

Gesamtzahl	268	100
Blau	151	56,4
Braun	70	26,1
Haselnußfarben	30	11,2
Schwarz	2	0,7
Grün	3	1,1
Grau	12	4,5

C Hautfarbe

Gesamtzahl	254	100
Hell	165	65,0
Mittel	40	15,7
Dunkel	40	15,7
Rötlich	9	3,5

Bemerkenswert ist noch, daß auch bei Albinos das maligne Melanom vorkommen kann (69). Dies ist möglich, da auch bei ihnen der pigmentbildende Apparat angelegt ist, aus dem das maligne Melanom hervorgeht. Allerdings besitzt der Albino infolge einer Stoffwechselstörung nicht die Fähigkeit, Melanin zu bilden, und soe ist in einem solchen Falle das Melanom natürlich unpigmentiert.

Genese und Einteilung des malignen Melanoms wurden in letzter Zeit sehr diskutiert. Da diese Bereiche des Melanomproblems den Chirurgen weniger betreffen, sollen sie auch nur kurz erwähnt werden.

Nach Schirren entstehen die Pigmentgeschwülste aus Melanocytenlagern, die embryonal sich aus dem Neuroektodermalzellenlager differenzieren. Die Aufgabe des Melanocyten ist, das Melanin zu

bilden. Das zuviel gebildete Melanin (Melanininkontinenz) wird abgegeben und von Histiocyten phagocytiert. Diese melanintragenden Histiocyten heißen dann Melanophoren. Die Stelle, an der der Melanocyt normalerweise vorkommt, ist die basale Schicht der Epidermis, von dort kann er in die Lederhaut bis zu einer bestimmten Ruheschicht abwandern (= epidermale und coriale Melanocyten). Dabei können auf der Wanderstrecke Zellen liegen bleiben. Die mit Ausläufern versehenen Melanocyten können sich abrunden und ihre Melaninbildungsfähigkeit verlieren. Sie werden so zu den typischen Naevuszellen. Unter junktionaler Aktivität, Abtropfung oder Segregation versteht man eine Rückwanderung von Naevuszellen.

Schirrer teilt die aus den Melanocyten hervorgehenden Pigmentmäler folgendermaßen ein:

- A. aus epidermal lokalisierten Melanocyten hervorgehend
 - a. gutartig
 - 1. junktionaler Pigmentnaevus
 - 2. ruhender oder corialer Pigmentnaevus
 - b. bösartig
 - 1. melanotische Praecancerose
 - 2. malignes Melanom
- B. aus corial lokalisierten Melanocyten hervorgehend
 - a. gutartig
 - 1. Mongolenfleck (flächenhaft)
 - 2. Naevus caeruleus (punkt- oder knotenförmig)
 - b. bösartig
 - Melanosarkom

Daneben gibt es eine dualistische Theorie von Masson, nach der auch Zellen von der Schwannschen Scheide bei der Genese von Pigmentflecken mitbeteiligt sind.

Eine kürzer gefaßte und mehr auf den klinischen Gebrauch zugeschnittene Einteilung gaben Miescher, von Albertini und andere an:

- A. gutartige
 - a. Naevuszellnaevus (Pigmentzellnaevus)
 - b. sog. juveniles Melanom
 - c. blauer Naevus
- B. bösartig
 - a. Melanom
 - b. Melanosarkom

Früher gebrauchte, heute nicht mehr angewendete Bezeichnungen für das maligne Melanom sind: Melanoepitheliom, Melanocarcinom, Nevoepitheliom, Nevocarcinom, Pigmentkrebs, maligner Naevus und viele andere mehr.

Seit Paget und Virchow werden die malignen Melanome mit den Pigmentmälern in Zusammenhang gebracht (6). Heute steht fest, daß als Ausgangssubstrat für das maligne Melanom hauptsächlich in Betracht zu sehen sind (1, 18, 25, 29, 32, 47, 56):

1. der Naevuszellnaevus
2. die melanotische Praecancerose
3. makroskopisch unveränderte Haut

Meistens wird der Naevuszellnaevus in ungefähr ein Drittel der Fälle, nach Tappeiner sogar in der Hälfte der Fälle, als Ausgangssubstrat des malignen Melanoms beschuldigt. Er ist aber dennoch nicht als Praemelanose zu bezeichnen (46). In den allermeisten Fällen ist er harmlos. Nur diejenigen, welche sich in junctionaler Aktivität befinden, können sich nach heutiger Ansicht zum Melanom entwickeln. Die junctionale Aktivität ist die *conditio sine qua non* (19). Pack zählte unter der nordamerikanischen Bevölkerung durchschnittlich 14 braune Muttermale pro Person. Die Pigmentflecken kommen und gehen, und vor allem während der Pubertät findet ein Entstehungsschub statt. Nach Korting (46) hat der Mensch mit 30 Jahren 20, mit 50 Jahren 3 und im hohen Alter keinen Naevuszellnaevus. Das Manifestationsareal engt sich mit zunehmendem Alter auch immer mehr in palmoplantarer Richtung ein, wobei gerade das Nagelbett und die Fußsohle für eine Entartung am gefährlichsten sind. Auch bereitet ein malignes Melanom an der Fußsohle besondere dif-

ifferentialdiagnostische Schwierigkeiten.

Als Praemelanose kann aber eine andere Veränderung direkt angesprochen werden (46): die melanotische Praecancerose. Sie wurde von Hutchinson zuerst beschrieben (1890) und bekam von Dubruilh 1912 den Namen: *Mélanose circonscrite précancéreuse*. Sie kann in jedem Lebensalter vorkommen, aber besonders im hohen Alter, deshalb wird sie auch Altersfleck genannt. Sie ist im allgemeinen leicht zu diagnostizieren, wenn sie nicht atypisch kleinfleckig und mit wenig umschriebener Begrenzung auftritt. Ihre Hauptlokalisation ist das Gesicht, sie kann aber überall vorkommen. Nach Gartmann bedeutet die Entfernung einer problastomatösen Melanose (= Vorschlag zur Bezeichnung des Altersflecken durch Gartmann) eine echte Melanomprophylaxe, da nach verschiedenen Angaben ein Viertel bis 70% der malignen Melanome aus der problastomatösen Melanose entstehen. Diese aus ihr hervorgehenden malignen Melanome sind weniger bösartig (Korting) und sind auch resistenter gegen diagnostisch-therapeutische Eingriffe.

Der Rest der malignen Melanome entsteht aus makroskopisch unveränderter Haut mit wenigen Ausnahmen, die weiter unten noch behandelt werden sollen. Mit hoher Wahrscheinlichkeit ist aber in diesen Fällen zuvor schon ein mikroskopisch kleiner Pigmentnaevus vorhanden gewesen, der dann entartete. Dabei ist auch immer daran zu denken, daß es sich bereits um eine Metastase eines an anderer Stelle gelegenen primären malignen Melanoms handeln kann.

Besondere Beachtung verdient noch das sogenannte juvenile Melanom (Spitz), das seinen Namen zu Unrecht trägt, denn es kann in jedem Lebensalter vorkommen und ist auch gutartig. Eine bessere Bezeichnung für das sog. juvenile Melanom wäre Spindelzellnaevus (13). Die Bedeutung seiner Kenntnis liegt hauptsächlich darin, die meist jugendlichen Patienten vor nicht nötigen radikalen Maßnahmen zu bewahren. Die Therapie der Wahl ist nach Gartmann die totale chirurgische Entfernung. Jedoch sollen 6% der juvenilen Melanome des Erwachsenen in maligne Melanome übergehen.

Ein Tierfellnaevus ist höchst selten das Ausgangssubstrat eines malignen Melanoms. Kapper berichtet über einen solchen Fall. Auch bei Kindern kann, wenn auch selten, ein malignes Melanom auftreten (96).

Der blaue Naevus wird vor allem im Gesicht, am Gesäß, an Händen und Füßen gefunden. Er entartet sehr selten und weist dann ein langsames Wachstum auf. Bei seiner Entartung entsteht das Melanosarkom, sie wurde bis jetzt etwa ein Dutzend mal in der Literatur beschrieben (60, 92).

Beim Naevus Ota (1939) sind bisher 3 Fälle von Entartung beschrieben worden, ebenso ist die Entartung des Mongolenfleckes nur ganz selten beobachtet worden (69). Der blaue Naevus, der Naevus Ota und der Mongolenfleck sind nahe miteinander verwandt.

In dem an der Chirurgischen Universitätsklinik ausgesuchten Krankengut war das Ausgangssubstrat für das maligne Melanom, so weit aus den Angaben der Patienten ermittelbar, im einzelnen folgende Veränderungen:

1. in 28 Fällen ein Pigmentfleck, der bereits seit der Geburt bestand,
2. in 44 Fällen ein Pigmentfleck, der schon längere Zeit bestand,
3. in 7 Fällen eine pigmentierte Warze,
4. in 3 Fällen eine "geschwürige Veränderung".

Diesen Angaben wurde nicht näher nachgeforscht, man darf also hier keine zu große Genauigkeit erwarten. Ebenso ist es mit den nachfolgend aufgeführten Bedingungen, die den Anstoß zur malignen Entartung der zuvor vorhandenen Hautveränderungen beziehungsweise zur Entstehung des malignen Melanoms gaben. Von den Patienten wurden folgende Ursachen angegeben:

1. in 9 Fällen mechanische Reizung, wie Stoß oder Verletzung, einer zuvor schon bestehenden Hautveränderung,
2. in 4 Fällen Verletzung von zuvor unscheinbarer Haut,
3. in 9 Fällen unsachgemäße Entfernung einer in ihrer Gefährlichkeit nicht erkannten Hautveränderung,

Zu Punkt 3 sind zwei typische Fälle: die kosmetische Stichelung eines Muttermals an der Stirn durch eine Kosmetikerin und die Incision einer pigmentierten Schwellung auf einen Stoß hin, die als Hämatom gedeutet wurde, aber in Wirklichkeit ein malignes Melanom darstellte. In einem weiteren Fall wurde das Wachstum eines malignen Melanoms mit starken Hydrocortisongaben bei einem Patienten mit Rheumatismus in Zusammenhang gebracht.

Zu all diesen Fällen ist zu sagen, daß die Wahrscheinlichkeit, daß ein einmaliges Trauma einen ruhenden Naevuszellnaevus zur Entartung bringen kann, äußerst gering ist, ebenso ein sachgemäße Excision zum Beispiel aus kosmetischen Gründen. Die Wahrscheinlichkeit zur Entartung ist bei beiden 1 : 1 Million (64). Gartmann berichtet von 320 Fällen, bei denen ein Naevuszellnaevus verletzt wurde, ohne daß ein malignes Melanom entstand (22). Nach Dietrich entwickelten sich bei 5 Millionen Kriegsverletzten aus dem 1. Weltkrieg bis 1942 nur 40 Fälle mit Geschwülsten im Bereich der Verwundung, dabei waren keine malignen Melanome (7). Auch das chronische Trauma als Ursache der Entartung verliert nach heutiger Auffassung immer mehr an Bedeutung (24). Holcik fand, daß gerade an Stellen, die der chronischen Traumatisierung besonders ausgesetzt sind, wie Hände, Füße, Knie und Ellenbeugen, behaarter Kopf und bei Männern Bart- und Halsbereich, das maligne Melanom seltener auftritt (37). Der Einfluß der Sonnenbestrahlung bei der Melanomentstehung steht nach Lancaster fest, ist aber im allgemeinen noch umstritten (37, 69, 104). Die Beobachtung von malignen Melanomen am Unterschenkel bei gleichzeitigen Zirkulationsstörungen ist wahrscheinlich durch den Zufall bedingt (24).

Wie oben schon erwähnt, kann eine kosmetische Entfernung eines ruhenden Naevus bedenkenlos durchgeführt werden. Nach Büngeler, Dontenwill, Gottron, Schuermann, Gertler und anderen ist an der Stelle eines ruhenden Naevuszellnaevus noch niemals die Entstehung eines malignen Melanoms nachgewiesen worden. Fest steht dagegen, daß ein partieller Eingriff bei einem malignen Melanom in statu nascendi, wie etwa eine Probeexcision, zur lokalen Proliferation des Tumors und besonders zur lokalen Frühmetastasierung

führt. Auf eine beginnende Entartung kann bereits jedes Auffälligwerden eines Pigmentflecks hinweisen. Als besondere Anzeichen für die Ausbildung von Malignität seien genannt:

1. Subjektive Veränderungen
Brennen und Jucken im Naevusbereich
2. Objektive Veränderungen
 - a. plötzliches Wachstum
 - b. Entstehung von Höckern auf dem Pigmentfleck
 - c. Blutung
 - d. entzündlicher Hof
 - e. örtliche Absiedlung

Die Anschuldigung der oben angeführten Entstehungsursachen beruhen auf dem für den Patienten naheliegenden Kausalitätsdenken, und bei genauer Anamnese lassen sich die subjektiven und objektiven Merkmale der Entartung auch ohne Zusammenhang mit einem Trauma erfragen. Es stellt sich dabei in den allermeisten Fällen heraus, daß das maligne Melanom spontan entstand, und nur ein zufällig dazukommendes Trauma als Anstoß zur Entartung verkannt wurde. Dieses dazukommende Trauma kann jedoch, wie schon erwähnt, den Entartungsvorgang beschleunigen. Die Frage nach der Rolle des Traumas bei der Melanomentstehung ist vor allem bei der Ausstellung von Gutachten von Bedeutung.

Das maligne Melanom kann in jedem Lebensalter vorkommen, doch nimmt, wie aus den Tabellen 2 und 3 zu entnehmen ist, die Häufigkeitsfrequenz vom dritten Lebensjahrzehnt an stark zu. In den Tabellen 2 und 3 sind die Ergebnisse verschiedener Autoren aufgeführt zusammen mit den Ergebnissen aus dem Krankenmaterial der Chirurgischen Klinik der Universität München. In Tabelle 4 sind die Ergebnisse aus verschiedenen Arbeiten und die der Chirurgischen Klinik über die Geschlechtsverteilung des malignen Melanoms zusammengefaßt. Bei der Addierung aller dieser Verhältnisangaben ist das Gesamtergebnis Männer zu Frauen beim malignen Melanom 48 zu 52.

Autor	Anzahl d. Fälle	jüngster in Jhr.	ältester in Jhr.	Durchschn. in Jhr.
Baxter	54	0,16	85	46
Bickel	107	12	76	48
männl.	44	21	76	51
weibl.	63	12	74	46
Charalambidis	am häufigsten im 4. und 5. Dezennium			
de Cholnocky	117			43
Daland u. M.	174	7	88	
Driver	60	3	78	2/3 über 40
Emmrich	341	Gipfel im 6. und 7. Dezennium		
Hintze			insges.	55
			männl.	48
			weibl.	55
Korting	113		männl.	47
			weibl.	58
McSwan u. Mitarb.	203			49
Pack u. M.		1,25	98	
Santler	Maximum im 4. und 5. und 6. Dezennium			
Scott				48
Taussig u. M.	35	5	86	49
Wolfram	am häufigsten zwischen 30 und 40			
Zenker	140	11	84	47
männl.	67	11	84	49
weibl.	73	20	83	45

Tabelle 2. Altersverteilung des malignen Melanoms bei verschiedenen Autoren.

Als Mutterboden für die primäre Entstehung eines malignen Melanoms wurde früher nur die Haut, die Mund-, Nasen- und Anal-schleimhaut, das Auge und die Pia und Dura mater in Betracht gezogen, und man hielt das Vorkommen primärer maligner Melanome an inneren Organen für unwahrscheinlich. In letzter Zeit wurde aber auch an Pigmentzellanhäufungen in nichtdermalen Geweben der histologische Nachweis der junctionalen Aktivität erbracht, welche eine Voraussetzung für die Diagnose primäres malignes Me-

Melanom ist (5, 60, 92, 100). So fand man primäre maligne Melanome bereits im Ovar (in Ovarialteratomen und -dermoiden), in Gallenblase und -wegen, der Nebenniere, der Parotis, der Vagina, dem Tränensack, dem Oesophagus (bis jetzt 24 mal in der Weltliteratur beschrieben), Lunge, Mediastinum, Knochen, Brustdrüse, kleines Becken, Leber und Ureteren (14, 19, 23, 63, 76, 104).

Jahre	1-10,	-20,	-30,	-40,	-50,	-60,	-70,	-80,	-90
de Cholnocky	2	8	19	20	23	29	13	3	-
Bickel	-	2	13	16	25	29	15	7	-
Heim	-	-	-	2	5	8	10	5	1
Zenker	-	6	19	30	30	24	17	9	5

Tabelle 3. Altersverteilung des malignen Melanoms in Altersgruppen von je 10 Jahren unterteilt, die Zahlen bedeuten jeweils die Anzahl der Fälle.

	Anzahl der Fälle	Männer	Frauen
Affleck	718	57%	43%
Bickel	174	46%	54%
Charalambidis u. M.		50%	50%
Howes u. Bunkraut	32	45%	55%
Korting	2352	46%	54%
Longhin u. Dimitrescu	108	54%	46%
McSwan u. M.	203	43%	57%
Pack	718	50%	50%
Santler	132	42%	58%
Sylvén	341	43%	57%
Taussig u. Torrey	35	45%	55%
Zenker	140	48%	52%

Tabelle 4. Geschlechtsverteilung des malignen Melanoms bei verschiedenen Autoren.

In Tabelle 5 sind die Ergebnisse verschiedener Autoren hinsichtlich der Lokalisation der primären malignen Melanome zusammengestellt.

	Auge	Kopf Hals	Stamm	O.Extr.	U.Extr.
Affleck	4,5%	24,1%	22,2%	23,3%	25,0%
Charalambidis	-	30,0%			30,0%
Deckner	14,0%	30,5%	30,5%	8,3%	16,6%
Gartmann	-	21,7%	19,8%	8,8%	38,6%
Korting	-	26,5%	30,5%	12,5%	30,0%
Longhin u.M.	-	13,0%			57,0%
Miescher	-	68,2%	11,4%		20,0%
Pack	8,6%	25,2%	19,8%	13,7%	27,0%
Scott	-	30,0%	39,4%	8,7%	20,2%
Strobel u.M.	-	40,7%	25,9%	33,3%	-
Syven	-	33,6%	26,6%	8,4%	31,0%
Zenker	-	13,2%	32,1%	16,8%	37,9%

Tabelle 5. Verteilung des primären malignen Melanoms auf der Körperoberfläche in % bei verschiedenen Autoren und an der Chirurgischen Klinik der Universität München.

Bei der genauen Aufschlüsselung der Lokalisation des primären Melanoms auf der Körperoberfläche bei den Melanompatienten der Chirurgischen Klinik der Universität München gelangt man zu den in Tabelle 6 aufgezeichneten Ergebnissen. Bei 4 Patienten konnten Melanometastasen nachgewiesen werden, ohne daß der Ort des Primärtumors erforscht werden konnte.

Wie bei Wildner, der die ungleiche Häufigkeit von malignen Melanomen im oberen Bereich des Rückens und an den Unterschenkeln bei Männern und Frauen (bei Männern ist das maligne Melanom am Rücken sehr häufig, bei den Frauen an den Unterschenkeln und umgekehrt) als Hinweis auf einen möglichen Einfluß der Sonnenbestrahlung auf die Melanombildung wertete, ist auch hier wie aus Tabelle 6 ersichtlich, dieser Gegensatz stark betont.

	männlich	weiblich	zusammen
Hinterhaupt	4	1	5
Gesicht	4	6	10
Hals	1	2	3
Rücken	15	3	18
Brust	11	6	17
Bauch	3	6	9
Oberarm	6	8	14
Unterarm	3	4	7
Hand	-	2	2
Finger	-	-	-
Oberschenkel	4	5	9
Unterschenkel	7	17	24
Fuß	7	11	18
Zehen	-	1 ⁺	1
⁺ subungual			

Tabelle 6. Genaue Lokalisation der primären malignen Melanome bei den Patienten der Chirurgischen Klinik der Universität München in absoluten Zahlen.

Ein Fall von subungualem malignem Melanom an der ersten Zehe konnte beobachtet werden. Das subunguale maligne Melanom nimmt eine gewisse Sonderstellung ein. Schon die Diagnose ist durch die differentialdiagnostischen Schwierigkeiten in der Abgrenzung gegenüber dem subungualem Hämatom erschwert. Für den Erfahrenen aber ist sie durch den pathognomonischen Pigmenthof an der Nagelspitze oder an den Seiten des Nagelbettes leicht zu stellen. Die Heilbarkeit ist nach Pack (1939) höher als bei anderen malignen Melanomen, vor allem weil der Patient eher eine Finger- oder Zehenamputation in Kauf nimmt als einen ähnlich radikalen Eingriff an anderer Stelle.

Tapos das Gupta und Brasfield stellten dagegen in einer 1965 erschienen Arbeit über 34 Fälle von subungualem malignem Melanom

fest, daß eine interphalangeale Amputation auch bei diesem Sitz der Erkrankung eine inadäquate Form der Behandlung ist. Ihrer Meinung nach besteht kein Unterschied in der Malignität gegenüber dem malignen Melanom an irgendeiner anderen Stelle des Körpers. Das subunguale maligne Melanom erscheint viel häufiger an den Daumen und an den großen Zehen als an den übrigen Fingern und Zehen.

Sehr charakteristisch für das maligne Melanom ist seine rasche lokale und universelle Metastasierung. Nach Pack ist auch daran zu denken, daß die Möglichkeit eines multiplen primären malignen Melanoms besteht. Dabei können die primären Zentren gleichzeitig oder mit zeitlichem Abstand auftreten.

Auf dem subepidermalen Lymphweg breiten sich frühzeitig Tochtergeschwülste in die den Primärherd unmittelbar umgebende Haut aus, sie entstehen besonders bei Verletzung der Haut proximal des Tumors. Diese im Umkreis des primären Herdes gelegenen Metastasen werden Satelittenmetastasen genannt (Bauer, Ott). Bei der Ausbreitung über das regionale Lymphabflußgebiet fällt vor allem auf, daß bei malignen Melanomen der Hand oder des Fußes die Lymphknoten der Ellenbeuge beziehungsweise des Knies klinisch frei bleiben, dagegen aber in der Axilla beziehungsweise in der Leiste Lymphknotenmetastasen auftauchen.

Sehr leicht breitet sich das maligne Melanom aber auch auf dem Blutweg aus. Dabei bevorzugen die Metastasen keine bestimmten Gewebe für ihre Ansiedlung wie etwa andere Tumoren. Sie können sogar in der gestreiften Muskulatur vorkommen. Nach Pack finden sich bei 49% der Fälle Metastasen im Knochen, bei 44% im Herz und bei 38% im Hirn. Sehr häufig ist auch der Befall der Lunge (46).

Korting fand Metastasen bei 17 Obduktionsfällen: 10 im Herz, 17 in Lunge und Pleura, 14 in der Haut, 9 in Leber und Hirn, 5 in Magen und Darm, je 5 in Niere, Nebenniere und Peritoneum, je 4 in Milz und Mesenterium, 3 im Knochen, 2 in der Schild-

drüse, je 1 im Periorchium, Pankreas, Ovar, Zwerchfell und Muskulatur. Bis heute wurde Metastasierung in die Harnblase 41 mal beschrieben (4).

Ebenso wie man unpigmentierte primäre maligne Melanome finden kann, kommen auch unpigmentierte Melanommetastasen vor. Der Primärherd ist aber in den meisten Fällen pigmentiert, es geschieht nur öfter, daß er amelanotische Tochtergeschwulste absiedelt.

Als günstig und vorteilhaft hat sich für die Klinik und besonders auch für die einzuschlagende Therapie beim malignen Melanom die Stadieneinteilung in Bezug auf die Metastasierung nach Sylven erwiesen. Im Stadium I handelt es sich um ein malignes Melanom ohne örtliche und allgemeine Lymphknotenabsiedelung. Im Stadium II hat das maligne Melanom schon zu örtlichen Lymphknotenmetastasen geführt und im Stadium III ist es bereits zu Fernmetastasen über den Blutweg gekommen.

Fortner, das Gupta und Mc Neer haben eine Tabelle mit einer genaueren Klassifizierung der einzelnen Stadien des malignen Melanoms angegeben. Sie teilen die an ihrer Klinik aufgenommenen Fälle folgendermaßen in die Gruppen ein:

- I.. auf ihren Primärsitz beschränkte maligne Melanome
 - a. unbehandelter Primärtumor oder Primärtumor probeexciidiert innerhalb der letzten 30 Tage vor der Aufnahme,
 - b. recidivierendes malignes Melanom nach vorhergehender Behandlung,
 - c. multiple primäre maligne Melanome,
- II. Metastasen, die auf die regionären Lymphknotengruppen beschränkt sind, in Verbindung mit
 - a. unbehandeltem primären malignen Melanom,
 - b. zuvor kontrolliertem (probeexciidierten) malignen primären Melanom,
 - c. Recidiv am Primärsitz,
 - d. unbekanntem Primärsitz,

III. Disseminiertes malignes Melanom.

Schreus hat neuerdings eine Einteilung nach klinisch prognostischen Gesichtspunkten vorgeschlagen. Er unterteilt histologisch in alveoläre und globucelluläre maligne Melanome gegenüber dem fasciculären und fusocellulären Typ. Die ersteren sind dabei prognostisch viel ungünstiger zu bewerten. Die spindelzelligen (=fasciculären und fusocellulären) malignen Melanome findet man vor allem in der Kopfreion, auch das maligne Melanom des Auges ist spindelzellig (39). In Bezug auf die Prognose sind weiterhin die dunkler pigmentierten als bösartiger und die später im Leben auftretenden als gutartiger zu beurteilen. Wichtig ist es nach Peterson und Mitarbeitern zu entscheiden, ob das maligne Melanom auf die oberen zwei Drittel der Lederhaut beschränkt ist (= Oberflächenmelanom) oder sich in tiefere Schichten ausbreitet. Dieses Oberflächenmelanom besitzt eine viel bessere Prognose als eines, das sich in tiefere Bereiche erstreckt.

Von den hier durchgesehenen Fällen befanden sich 72 bei der Behandlung im Stadium I, 49 im Stadium II und 19 im Stadium III. Bei den Patienten im Stadium III konnten klinisch folgende Metastasenlokalisationen festgestellt werden: Lunge 9 mal, Hirn 4 mal, Lungenhilus 3 mal, Leber 2 mal, Dünndarmmesenterium, Bauchraum- und Peritoneum je 1 mal; 2 mal war die Metastasierung generalisiert. Bei einer Sektion wurden folgende Metastasenlokalisationen gefunden: Pleura, Lunge, Leber und Milz.

Der Einfluß einer Schwangerschaft auf die Melanombildung konnte auch hier an drei Fällen beobachtet werden. In einem dieser Fälle trat während der Schwangerschaft Juckreiz an einem Leberfleck am rechten Oberschenkel auf, worauf die Frau den Leberfleck öfters aufkratzte. Später wurde dieser Fleck als malignes Melanom diagnostiziert. Bei einem anderen Fall trat während der ersten Schwangerschaft ein Wachstumsschub an einem Muttermal der linken Wade auf, der nach der Geburt des Kindes stillstand, sich aber in der zweiten und dritten Schwangerschaft wiederholte. Auch hier wurde ein malignes Melanom festgestellt, welches bestrahlt und dann excidiert wurde. Heute ist die Frau als geheilt zu betrachten und hat ohne

irgendwelche Beschwerden inzwischen ein viertes Kind geboren. Die anderen zwei Fälle im Zusammenhang mit einer Gravidität sind bereits gestorben und zwar 11 beziehungsweise 17 Monate nach der Behandlung. Nach Gottron, Gertler, Scharnagel und anderen kann eine Schwangerschaft auf ein primäres oder bereits metastasierendes malignes Melanom verschlechternd einwirken. Allerdings konnten Phyllis, Fortner und Pack bei der Durchsicht von 115 Melanomfällen in Verbundung mit einer Schwangerschaft keinen Unterschied zu malignen Melanomen ohne Schwangerschaft feststellen (101). Wiederholt wurde auch eine diaplazentare Melanomverschleppung beobachtet (19, 96, 107).

Für die Diagnostik des malignen Melanoms sind die bisher vorgeschlagenen Laboratoriumsuntersuchungen sehr unbefriedigend. Sie haben sich zumeist als zu unempfindlich, zu schwierig anzuwenden oder als zu unspezifisch oder sogar als irreführend bewiesen. Zum Beispiel ist eine Melanurie nur in 25 bis 30% der Fälle beobachtbar (Teubner) und tritt erst in einem fortgeschrittenen Stadium, also bei diffuser Metastasierung, oder auch bei der Röntgenbestrahlung auf (Borak und Priak). Diese strahlenprovozierte Melanurie soll nach Scolari in hohem Grad spezifisch für ein malignes Melanom sein. Insofern hat also der Nachweis der Melanurie zum Beispiel nach der Thormählenschen Methode eine gewisse Berechtigung. Scott fand bei 28 Fällen von malignem Melanom (27 davon histologisch gesichert) bei 22 eine Substanz im Urin, die dem Dopa glich. Roll und Mitarbeiter konnten Melanomzellen im strömenden Blut nachweisen. Weitere Nachweise für Melanomzellen im Körper ist durch Knochenmarkspunktion (Herzberg) oder dem cytologischen Tzanktest möglich. Bauer und Steffen konnten nachweisen, daß maligne Melanome eine stark erhöhte P^{32} Aufnahme besitzen. Sie ist nach Marinelli und Goldschmidt 4 mal, nach Marcus und Rotblatt 4 bis 17 mal so groß wie die der normalen Haut. Nach Santler, Gulden und Lehner ist dieser Radiophosphortest geeignet, Hinweise auf das therapeutische Handeln zu geben. Kruspl und Söltz-Szöts wiesen makroputoradiographisch den erhöhten Zellstoffwechsel und das

infiltrierende Wachstum von pigmentierten Hauttumoren nach. Das Melanin wird aus Thyrosin über einige Zwischenstufen hinweg mit Hilfe der Thyrosinase gebildet. Die Aktivität der Thyrosinase kann man durch die Messung des aus mit C^{14} markierten Thyrosin entstandenen radioaktiven Melanins nachweisen. Die Thyrosinaseaktivität scheint bei malignen Melanomen viel höher als zum Beispiel bei Pigmentnaevus zu sein (Fitzpatrick). Aus dem selben Grund versucht man auch die Bestimmung der Antithyrosinase für die Diagnostik des malignen Melanoms auszunützen (108). Nach Melczer ist der Polarisationswiderstand beim malignen Melanom deutlich verringert, seine Messung kann also für die Diagnosestellung herangezogen werden. Eine Spezifizierung dieses Verfahrens ist der von Valecchi angegebene Thermodifferentialtest. Vadács und Kovács untersuchten bei 37 verschiedenen Fällen mit einem halbbiologischen Verfahren den MSH-Spiegel. Bei 5 Metastasenträgern war der MSH-Spiegel im Durchschnitt 4,6 Zondek-Einheiten, bei den übrigen Fällen (8 Kontrolle, 11 maligne Melanome ohne Metastasen, 6 ruhende Pigmentnaevi, 5 Gravide Frauen) war er 1,28 Z.E. im Durchschnitt.

Alle diese Verfahren sind zur Zeit noch im Entwicklungsstadium. Elektrophorese, Immunelektrophorese und Blutsenkung sind Laboruntersuchungen, die bei der Diagnosestellung des malignen Melanoms die selbe Hilfe bieten wie bei anderen malignen Tumoren.

Bei Verdacht auf Metastasen in Lunge und Mediastinum hat sich die Röntgenaufnahme bewährt. Auch bei Metastasen an anderen Stellen kann sie nützlich sein.

Nach Gough und Mitarbeitern ist die Lymphographie bei der Suche nach Melanommetastasen im Lymphabflußgebiet und in den regionären Lymphknoten anwendbar. Von mancher Seite wird sie aber abgelehnt, da die Meinung besteht, daß gerade durch die bei der Lymphographie angewandte Technik eine weitere Ausbreitung stattfinden könnte. Auch aus dem Krankenmaterial der Chirurgischen Klinik der Universität München wurden einige besonders geeignete Fälle für die Lymphographie ausgewählt.

Fall 1: Bei der Lymphographie der rechten oberen Extremität 3 Jahre nach einer Melanomexcision in der rechten Subaxillargegend, zeigen sich keine sicheren Kontrastmittelaussparungen im Sinne einer Metastasierung. Der Patient lebt noch, 8 Monate nach der Lymphographie und ist wohlauf.

Fall 2: Hier wird 2 Jahre nach einer Melanomentfernung oberhalb des Nabels die Lymphographie an beiden unteren Extremitäten durchgeführt. Es zeigen sich im Lymphabflußgebiet und in den Lymphknoten nur degenerative Veränderungen. Trotzdem starb der Patient ein halbes Jahr später an allgemeiner Melanommetastasierung.

Fall 3: Es wird die Lymphographie an beiden unteren Extremitäten nach Excision eines malignen Melanoms am rechten Fußrücken durchgeführt. Hierbei werden auf Metastasen verdächtige subinguinale und pelvine Lymphknoten entdeckt. Hierauf wird eine Lymphdrüsen-ausräumung en bloc versucht. Dabei konnten aber die pelvinen-befallenen Lymphknoten nicht alle erreicht werden. Die Patientin bekam daraufhin das Zytostatikum SP 54. Sie lebt heute noch und ist wohlauf, 7 Monate nach ihrer Entlassung.

Bei der Erfassung eines malignen Melanoms kommt es hauptsächlich auf drei Kardinalpunkte an:

1. Vorgeschichte
2. klinischer Aspekt
3. histologische Beurteilung.

Die Feststellung und Festigung der Diagnose malignes Melanom ist Aufgabe des Dermatologen und des den Gewebsschnitt untersuchenden Pathologen. Für den Chirurgen gilt daher als wichtige Forderung, daß keine chirurgische Behandlung eines gut- oder bösartigen Tumors des melaninbildenden Gewebes vor Konsultation eines auf diesem Gebiet erfahrenen Dermatologen erfolgen soll. Auch ist die histologische Untersuchung des bei einer Operation gewonnenen Materials heute eine Selbstverständlichkeit. Dann gerade beim

malignen Melanom sind die Möglichkeiten eines differentialdiagnostischen Irrtums sehr zahlreich. Einige Beispiele hierzu sind das hämosiderinspeichernde Histiocytom, teleangiektatische Granulome, kleine eruptive Angiome, Basalzellpapillome und viele andere mehr. Auch viele andere mehr. Auch viel epitheliale Neubildungen können, wenn sie mit pigmentierten Dendritenzellen durchsetzt sind, sehr melanomähnlich erscheinen (18, 44).

Bei allen an der Chirurgischen Klinik der Universität München behandelten Fällen wurde eine histologische Untersuchung durchgeführt, außer bei 9 Patienten, bei denen wegen der weit fortgeschrittenen Erkrankung auf eine chirurgische Behandlung verzichtet wurde. Bei ihnen stand die Diagnose malignes Melanom bereits durch ihr klinisches Erscheinungsbild absolut fest. Es wurden niemals Probeexzisionen durchgeführt, vielmehr wurde das bei der chirurgischen Operation anfallende Material mikroskopisch untersucht. Nur bei einigen ganz wenigen Fällen war bereits auswärts eine Probeexzision durchgeführt worden, und das auch nur während der ersten Jahre des erfaßten Zeitraumes. Auch die ausgetretenen Metastasen wurden natürlich jeweils untersucht, vor allem waren dies Lymphknoten, die klinisch durch ihre Vergrößerung oder während der Operation durch ihre dunkle Verfärbung aufgefallen waren. Die histologische Untersuchung fand am Pathologischen Institut der Universität München oder am histologischen Labor der Dermatologischen Klinik der Universität statt. In vielen Fällen wurde sie an beiden Orten durchgeführt.

Wie schon oben erwähnt fanden sich in unserem Patientenmaterial 17 Fälle (9 weiblich und 8 männlich), die das Problem der Differentialdiagnose besonders berührten. Die Verdachtsdiagnose malignes Melanom wurde bei ihnen aus dem klinischen Erscheinungsbild und aus der Vorgeschichte erhoben. In 4 Fällen waren es Vergrößerungen, in 2 plötzliches Erscheinen, in 2 Verletzungen von Pigmentnaevi, in einem Schmerzen und in 4 Ulcerationen, die Anlaß zur Diagnosestellung malignes Melanom gaben. Bei den übrigen wurden vermeintliche Melanommetastasen festgestellt.

Die Therapie entsprach der der malignen Melanome (siehe weiter unten). Die Enddiagnose lautete wie in Tabelle 7 angegeben.

Anzahl der Diagnosen

Naevus pigmentosus	3
junktionaler Naevus	1
chronisch granulierende Entzündung	3
Sarkometastase	1
blauer Naevus	1
Histiocytom	1
Angiokeratom	1
Granuloma teleangiektatikum	2
weder Naevus noch malignes Melanom	2
nicht einzuordnende Geschwulst	1

Tabelle 7: Enddiagnose bei Fällen von Melanomverdacht bei Patienten der Chirurgischen Klinik der Universität München.

Nachdem ein Trauma, auch in Form eines operativen Eingriffs, wie schon erwähnt, bei einer pigmentierten Hautveränderung an Schrecken verloren hat, haben sich für die chirurgische Therapie der Tumoren des melaninbildenden Gewebes aussichtsreiche Wege eröffnet. Besonders bestehen gegen die Entfernung eines ruhenden Naevuszellnaevus, zum Beispiel aus kosmetischen Gründen, keine Bedenken mehr. Von manchen amerikanischen Autoren wird sie sogar als prophylaktische Maßnahme bei pigmentmälen, die chromischer Reizung ausgesetzt sind, empfohlen, und zwar soll sie dann bereits vor der Pubertät durchgeführt werden. Größere ruhende Mäler, wie zum Beispiel ein Tierfellnaevus, können auch durch Teilexcisionen in mehreren Sitzungen entfernt werden.

So wurden im Zeitraum von 1951 bis 1965 15 Fälle von Pigmentnaevus an der Chirurgischen Klinik der Universität München entfernt. Es waren meistens jugendliche Patienten. Die histologische Untersuchung bestätigte die Diagnose bis auf einen Fall, bei dem

ein gräßreiches Fibrom vorlag. Die kleine Anzahl von Fällen erklärt sich dadurch, daß nur stationär behandelte Fälle hier aufgeführt sind. So wurde die Naevusentfernung während eines Krankenhausaufenthaltes wegen einer anderen Erkrankung bei mehreren Patienten durchgeführt. Die Therapie bestand in einer **fachen Excision**.

Vor einer Röntgenbestrahlung eines Naevuszellnaevus muß mit Heilung gewarnt werden. Bei Pigmentnaevus besteht keine Indikation für eine Röntgentherapie, da die Naevusstellen sehr strahlen-resistent sind und mit den praktisch zu verantwortenden Röntgendosen nicht zu beseitigen sind.

Über die Therapie des malignen Melanoms gibt es noch viele Meinungsverschiedenheiten, die in letzter Zeit aber immer mehr abgeklungen werden. Als die beiden Hauptbehandlungsmaßnahmen standen sich die Strahlentherapie und die chirurgische Therapie gegenüber. Eine Abschwächung des Streites liegt schon ganz von selbst darin, daß sich mehr und mehr eine kombinierte Therapie durchsetzt. Sie wird vor allem auch von Radiologen propagiert. So wird sie von Zenker, Sylvius, Scharnagel, Witter, Emmert, Rau, Schiller, Poppe und vielen anderen mehr empfohlen.

Schirren gab vor einigen Jahren eine Zusammenstellung der Heilungsziffern nach chirurgischer und radiologischer Behandlung maligner Melanome heraus. Dabei erschienen bei der radiologischen Behandlung die besseren Heilungsergebnisse. In Tabelle 8 ist diese Aufstellung wiedergegeben.

Chirurgie		Radiologie	
Deckner	9%	Scharnagel	5%
Mc Goven	15%	Brandt	21%
Pack u.a.	22%	Hinze	35%
Ackermann	38%	Schirren	65%
Meyer, Gumpert	53%	Miescher	74%
Allen, Spitz	68%	Eichhorn	77%

Tabelle 8: Heilungsziffern nach chirurgischer und radiologischer Behandlung maligner Melanome, nach C. Schirren.

Die Möglichkeit einer Stimulierung des malignen Melanoms durch zu niedrige Röntgendosen hat sich als wahrscheinlich erwiesen, und es ist ein gewisses Mißtrauen dieser Behandlungsmethode gegenüber entstanden. Es scheint, daß einerseits die unterschiedlichen Strahlenqualitäten, der Strahlenquerschnitt und die Strahlenverteilung im Gewebe, andererseits das vielgestaltige und unberechenbare Verhalten des malignen Melanoms, die Gründe sind, daß mit gleicher Strahlendosis nicht immer das gleiche Ergebnis erzielt wird. Außerdem muß die Strahlenresistenz in Betracht gezogen werden, die die Melanomzellen mit den Naevus- und Nervenzellen gemeinsam haben. Versuche an Zellkulturen haben diese Annahme bestätigt (44). Nach der Klasseneinteilung der Strahlensensibilität bösartiger Tumoren nach Lacassegue Gricouroff steht das maligne Melanom an 10. und letzter Stelle, nach Warren in der 3. Gruppe zusammen mit dem Rectumcarcinom (88). Rhode nimmt weiterhin eine primäre Schädigung der durchstrahlten malignen Melanome hauptsächlich nur in den gefäßnahen Melanombezirken an, während gefäßferne Melanomzellkolonien günstigere Bedingungen zum Überleben haben. Werden also durch die Strahlenfibrosierung noch aktive Melanomnester eingeschlossen, so können diese überleben. Durch Einsprossung von Gefäßen ist dann Gelegenheit zur Recidivierung und Metastasierung gegeben (2, 36, 77, 111).

Der Vergleich der meisten Statistiken untereinander ist schwierig und unbefriedigend. Der Hauptgrund hierfür liegt darin, daß im Gegensatz zu den chirurgisch behandelten Krankheitsfällen die histologische Diagnosesicherung bei den rein strahlentherapeutischen Fällen in der überwiegenden Anzahl fehlt. Eine reine Strahlenbehandlung wäre nach Zenker nur dann sinnvoll, wenn diese zur Verschorfung der Haut führen würde. Demgegenüber ist aber eine ausgedehnte und notfalls auch radikale Excision für den weiteren Verlauf aussichtsreicher.

Bekanntlich wird schon seit Jahren in England und in den USA das alleinige radikale chirurgische Vorgehen empfohlen, und in Frankreich wird das reine elektrochirurgische Verfahren bevorzugt. Wegen der unbefriedigenden Erfolge im Stadium II und III des malignen Melanoms hat man auch noch versucht, andere therapeutische Verfahren in Anwendung zu bringen. Im Folgenden seien diese Versuche kurz aufgezählt und beschrieben.

Therapie mit Lyssavaccinen. Pack beobachtete, daß bei einem Patienten, der nach einem Hundebiß 14 Tollwutvaccineinjektionen bekam, die wiederholten Recidive nach einer drei Jahre zuvor durchgeführten Melanomexcision, über 5 Jahre hin nicht mehr auftraten. Eine Versuchsserie von 12 Fällen bestätigte aber nicht die gesetzten Hoffnungen (91).

Zytostatische Therapie. Sie wird meist als Substitution anderer Therapiemaßnahmen angewendet. Zur Verwendung kommen: Aethylurethen, Dimitan, Endoxan, Mitomen, Stickstofflost, E 39, A 139, Trenimon, SP G und SP I in Kombination (hier Minimaldosis: 5 g SP G und 10 g SP I pro Monat) und viele andere mehr. Ihre Verwendbarkeit wird allgemein sehr in Frage gestellt, wenn auch zuweilen gewisse palliative Wirkungen beobachtet werden konnten (19, 38, 76, 90, 96). Ein großes Problem bei der zytostatischen Therapie besteht darin, bei den hier gezwungenermaßen hohen Dosen das hämopoetische System wirkungsvoll zu schützen. Ariel und Pack spezifizierten die Behandlung mit Zytostatikas folgendermaßen: Sie entnahmen aus dem Sternum vor der Verabreichung von einer einmaligen Gabe von 100 mg Melphe-lan in 10 ml Propylenglykol 300 bis 500 ml Knochenmark. Dieses infundierten sie 5 bis 6 Stunden später intravenös zurück. Die objektiven Ergebnisse waren dabei nicht sehr ermutigend, sie konnten aber deutlich subjektive Besserung und einen Rückgang der Metastasierung beobachten. Sie betrachten diese Methode als eine wirksame palliative Maßnahme. McSwan und Mitarbeiter glauben, daß die Verabreichung von Chemotherapeutica vielleicht dann sinnvoll wird, wenn man sie mit einem Röntgenkontrastmittel ver-

mischt in die Lymphbahnen infiltriert, dann röntgenologisch die Zeit feststellt, in der die regionären Lymphknoten erreicht sind, und dann die Ausräumung vornimmt. Nach Heilmeyer besteht beim Melanosarkom eine Indikation für Melphele, Endoxan oder Velbe.

Therapie mit radioaktivem Phosphor (P^{32}) und J^{131} markiertem Mono- und Dijodthyrosin. Es wurde auch daran gedacht, die oben als diagnostische Möglichkeit genutzte Speichercapazität des malignen Melanoms für P^{32} und Thyrosin, auch therapeutisch zu verwenden. Diese Behandlungsmethode wird aber allgemein als unwirksam betrachtet.

Therapie der gezielten Applikation von β -Strahlern (zum Beispiel P^{32}) in lymphständig bleibenden Verbindungen.

Die Beobachtung einer Besserung bei Metastasenträgern bei Verabreichung von Blut jugendlicher Spender, wurde durch weitere Versuche nicht bestätigt.

Hormonelle Therapie: Hohe Corticoiddosen führen zu keinem Erfolg (46). Die Tatsache, daß bei Kastraten bis jetzt noch niemals ein malignes Melanom beobachtet wurde (Pack und Livingstone), führte zu den Versuchen, durch Ausschaltung der Hypophyse, der Gonaden oder beider Nebennieren Erfolge zu erzielen. Sie blieben aber nach Ansicht der meisten Autoren ohne Erfolg, wenn auch in manchen Fällen eine gewisse Besserung festgestellt werden konnte, die aber die Schwere des Eingriffs nicht rechtfertigte (17). Ebenso sind die Gaben von antagonistischen Sexualhormonen zu bewerten.

In neuester Zeit wurden einige immunologische Verfahren vorgeschlagen, zum Beispiel von Mason und Mitarbeitern und von Simmond und Mitarbeitern. Simmond hat durch Austausch von Krebszellen zwischen zwei Krebspatienten und anschließend Leukocytenaustausch bei einer Versuchsserie von 30 Fällen 4 partielle Rückbildungen und eine komplette Regression von malignen Tumoren erreicht. Drei der vier Fälle der Rückbildungen und der Fall der

Regression waren Patienten mit malignen Melanomen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt stehen aber bei den immunologischen Methoden noch viele Fragen offen. Die chemochirurgische Methode zur Entfernung von Carcinomen der Körperoberfläche nach Mohs ist auch beim malignen Melanom erfolgversprechend. Mohs hat bei einer Serie von 20 Melanompatienten 19 Fünfjahresheilungen! Es wird dabei folgendermaßen vorgegangen: Das Melanomgebiet wird 3 bis 4 mm tief mit einer anaesthesierenden gesättigten Zinkchloridlösung, nach vorhergehender Keratolyse, fixiert. Danach wird mit dem Messer eine dünne Gewebsschicht abgetragen und im Gefrierschnitt untersucht. Dies wiederholt sich so oft, bis sich kein Melanomgewebe mehr im Gefrierschnitt findet. Je nach Malignitätsgrad werden dann noch einige gesunde Gewebsschichten mit abgetragen (19).

Mit Ausnahme der letzten 2 Verfahren, die aussichtsreich erscheinen, aber noch viele Fragen aufwerfen, die die Zukunft beantworten muß, sind alle anderen als wenig wirksam, wenn nicht gar als unwirksam zu betrachten (32, 62, 84, 93).

Die rein chirurgischen Verfahren bei der Behandlung des malignen Melanoms sind:

1. zweistufige Excision (1. Stufe: diagnostische Excision, 2. Stufe: therapeutische Excision).
2. a. radikale Excision des Primärtumors allein im Stadium I
b. radikale Excision des Primärtumors mit elektiver prophylaktischer Lymphknotenausräumung im Stadium I,
c. radikale Excision des Primärtumors mit therapeutischer Lymphknotenausräumung im Stadium II,
3. Amputationen von Fingern und Zehen im Stadium I,
4. radikale und ultraradikale Amputationen im Stadium II und III,
5. Metastasenentfernung bei unbekanntem Primärtumor,
6. Entfernung solitärer Metastasen (Hirn, Lunge) als palliative Maßnahme.

Die zweistufige Excision wird in Fällen angewendet, bei denen nur ein äußerst geringer Verdacht auf ein malignes Melanom besteht, und klinisch eher an einen Pigmentnaevus gedacht wird, wird dann bei der sofortigen histologischen Gefrierschnittuntersuchung wider Erwarten ein malignes Melanom festgestellt, dann muß sofort im Anschluß an die diagnostische Excision die therapeutische Excision, wie sie bei einem malignen Melanom indiziert ist, durchgeführt werden. Dies ist bei diesen speziellen Fällen ein brauchbares und erstrebenswertes Vorgehen.

Die radikale Excision des Primärtumors wird folgendermaßen durchgeführt: Der Tumor wird mit einem mindestens 5 cm breiten Saum gesund erscheinender Haut mit senkrechter Schnittführung bis auf die Muskelfascie umschnitten. Die Muskelfascie selbst wird mit-entfernt. Eine sparsame Verwendung von Abklemmungen und Abbindungen ist ratsam, damit die dem Endothel der Blut- und Lymphgefäße anhaftenden Tumorzellen ausgeschwemmt werden können. Dieses Vorgehen darf auf keinen Fall mit dem Ziel einer primären Defektdeckung in seiner Radikalität eingeschränkt werden. An der Chirurgischen Klinik der Universität München wurde dieses Verfahren in der Richtung öfters spezifiziert, daß der Herd zuerst mit dem elektrischen Messer bis zur Fascientiefe dreidimensional umschnitten wurde und danach noch mit der Schere oder dem Skalpell eine zusätzliche Gewebsschicht von ein bis vier mm abgetragen wurde.

Grüneberg und Eggling führen die Excision nach einer Vorvereisung mit einer dicken Kohlensäureschneeplatte für die Dauer von 5 Minuten aus, ein Verfahren, das heutzutage wenig chirurgisches Interesse besitzt.

Bei nachweisbarer Drüsenanschwellung (Stadium II) besteht die Indikation für eine Lymphknotenexcision, welche möglichst in zeitlicher und anatomischer Kontinuität mit der Excision des Primärtumors durchgeführt werden soll (14, 50). Dabei soll mehr als 20% der klinisch vergrößerten Lymphknoten histologisch vom Metastasen-

frei sein (9). Die prophylaktische Lymphknotenausräumung wird vor allem von amerikanischer Seite sehr empfohlen, da nach Schätzungen in 5 bis 35% der unauffälligen Lymphknoten bereits mikroskopische Metastasen vorhanden sind (9, 16). Fortner, das Gupta, McNeer stellten bei 281 ihrer Melanompatienten den klinischen und histologischen Befund der Lymphknoten gegenüber und kamen zu den in der folgenden Tabelle angegebenen Verhältnissen:

Klinische Gruppe	Patientenzahl	Histologisch positiv
A. negativ	87	33 (37,9%)
1. sofort ausgeräumt	46	18 (39,1%)
2. später ausgeräumt	15	15 (100%)
3. nicht operiert	26	-
B. Metastasenverdacht	17	7 (41,0%)
C. positive Metastasen	90	84 (93,0%)

Tabelle 9: Der klinische und histologische Status der regionären Lymphknoten in Bezug auf die Gegenwart von Metastasen des malignen Melanoms nach Fortner und Mitarbeitern.

Dabei verspricht es einen gewissen Vorteil, die Lymphknotenausräumung erst nach 2 bis 6 Wochen durchzuführen, vor allem bei isolierten Ausräumung, um den Auffangeffekt der Lymphknoten für die eventuell im Lymphabfluß befindlichen Tumorzellen auszunützen. Nach Fortner, Booher und Pack sollte sie aber nicht später als nach 3 Monaten durchgeführt werden, da sich, wie es ihre Statistik zeigt, dann die Ergebnisse sehr stark verschlechtern. Sie hatten bei der kontinuierlichen Lymphknotenausräumung (= gleichzeitig mit der Excision oder innerhalb der ersten drei Monate danach) eine Fünfjahresüberlebensrate von 38 % im Gegensatz von nur 12 %, wenn sie erst nach den drei Monaten durchgeführt wurde. Price und DuVal jr. zeigen an Hand von ihren Ergebnissen und derer anderer Autoren, daß die prophylaktische Lymphknotenausräumung eine sehr empfehlenswerte Maßnahme ist. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 10 aufgezeichnet. Die beiden Autoren glauben aber, daß die Prognose im Stadium II nicht über 20 bis 25% hinausgeht, auch wenn die

Lymphknotenmetastasen entfernt werden.

Fünfjahresüberlebensrate in %

	Alleinige lokale weite Excision	Weite lokale Excision mit prophylaktischer regionärer LK-Aus- räumung
Daland	45	72
Pack	34	40
Block und Hartwell	38	50
Price und DuVal jr.	22	43

Tabelle 10: Vergleich zwischen den Fünfjahresüberlebensraten in % bei alleiniger Excision und bei Excision mit prophylaktischer LK-Ausräumung im Stadium I des malignen Melanoms bei verschiedenen Autoren nach Price und DuVal jr.

Bei der Forderung einer prophylaktischen Lymphknotenausräumung der regionären Lymphknotengruppen erhebt sich zwangsläufig die Frage, welche Lymphknotengruppen bei den verschiedenen Lokalisationen des Primärtumors als regionär zu betrachten sind. Diese Frage ist beim malignen Melanom an einer Extremität leicht zu beantworten. Beim malignen Melanom des Stammes sieht man sich erheblichen Schwierigkeiten gegenüber. Dies ist mit ein Grund, daß das maligne Melanom des Stammes in gewissem Sinne als bösartiger betrachtet wird. Fortner, das Gupta und McNeer haben aber auch hier Klarheit über die Verhältnisse des örtlichen Lymphabflusses geschaffen. Sie betrachten den Rumpf als Zylinder und teilen ihn durch zwei Führungslinien in vier Teile ein. Eine verläuft als vertikale Linie korrespondierend mit dem Medianschnitt des Rumpfes. Die andere Linie verläuft annähernd horizontal, hinten an den Schulterblattwinkeln, seitlich entlang der 8. Rippe und vorne etwas oberhalb des Nabels. Sitzt zum Beispiel der Primärtumor über dem Schulterblatt, also weit ab von beiden Führungslinien, so ist die

elektive Ausräumung der Axilla der selben Seite sinnvoll; sitzt er auf der Horizontallinie an der Rumpfseite, so soll die Axilla und die Leiste der selben Seite ausgeräumt werden oder er sitzt auf der vertikalen Linie etwa suprasymphysär, so sollen beide Leisten saniert werden. Eine nicht nur oberflächliche Metastasenausbreitung ist beim Sitz des malignen Melanoms in der unmittelbaren Nähe des Sternums und über der Wirbelsäule zu erwarten. Im ersten Fall findet die Drainage auch über die Lymphbahnen parallel zur Mammaria interna und im zweiten zu den paravertebralen Lymphknoten statt. Die malignen Melanome in der Gegend der Clavicula metastasieren auch in die cervicalen Lymphknoten außer in die Axilla. Sie können auch sekundär über die Axilla oder über die Mamaria-interna-Lymphknoten befallen werden.

Es scheint bei verantwortungsvollen chirurgischen Überlegungen vernünftig zu sein, die elektive Lymphknotenausräumung bei einer Operation auf zwei Regionen zu beschränken. So sollte beim Sitz eines malignen Melanoms über dem Sternum nur die axillären und die tiefen Knoten entlang der Mamaria interna der Seite entfernt werden, auf der der größere Teil der Geschwulst sitzt, nicht etwa beide Axillen und die Lymphknotengruppen beider Mammariae internae ausgeräumt werden. Befindet sich das maligne Melanom an der Vorder- oder Hinterfläche des Rumpfes in der Nähe der Kreuzungspunkte der beiden Führungslinien, so besteht für die axillären und Leistendrüsen beider Seiten die gleiche Wahrscheinlichkeit, daß sie befallen werden. Deshalb ist es hier günstiger keine elektive Lymphknotenausräumung durchzuführen, sondern den Patienten nach der weiten Excision des Primärtumors weiterhin streng zu beobachten, um beim ersten Auftreten von tastbaren Lymphknoten, die entsprechende Ausräumung sofort vornehmen zu können.

Fortner und Mitarbeiter fassen also die Summe all dieser Überlegungen in folgendem Schema für die regionale elektive Lymphknotenausräumung beim malignen Melanom an verschiedenen Stellen des Rumpfes zusammen:

	Primärsitz	Elektive LK-Ausräumung
A.	1. scapulär	Axillenausräumung der betreffenden Seite
	2. pectoral	
	3. lateraler Rumpf oberhalb der 8. Rippe	
B.	1. sternal	radikale Axillaausräumung mit Ausräumung der LK der Mammaria interna auf der selben Seite
	2. interscapulär	bilaterale radikale Axillenausräumung
C.	1. lateraler Rumpf unterhalb der 8. Rippe	radikale Axillen und Leistenausräumung der selben Seite
	2. hinterer unterer Rumpf	
	3. Bauchwand oberhalb des Nabels	
D.	1. lumbosacral	radikale Leistenausräumung der selben Seite
	2. Bauchwand unterhalb des Nabels	
E.	suprapubär	bilaterale Leistenausräumung
F.	Kreuzung der Führungs- linien vorne und hinten	keine

Im Gegensatz hierzu besteht aber die Meinung, es wäre auch heute noch zu verantworten, die elektive prophylaktische Ausräumung der regionalen Lymphknoten im Stadium I zu unterlassen (93). Dies erscheint aber nur gerechtfertigt, wenn sich etwa bei der histologischen Untersuchung herausstellt, es handle sich um ein malignes Melanom mit geringer Bösartigkeit. Diese Feststellung kann zum Beispiel nach den Gesichtspunkten von Schreus oder Peterson getroffen werden. Auch könnten gewisse klinische Hinweise auf den Malignitätsgrad für die Entscheidung nützlich sein. So kann der Pigmentierungsgrad, die Wachstumsgeschwindigkeit, die Größe des malignen Melanoms und das Alter des Patienten, wie schon an anderer Stelle erwähnt, mit in Betracht gezogen werden. Die Forderung der prophylaktischen regionären Lymphknotenausräumung

erscheint trotzdem im allgemeinen als vernünftig. Auch die Beobachtung an der Chirurgischen Universitätsklinik München, daß von den 49 Fällen, die im Stadium II zur Aufnahme kamen, 30 Fälle bereits zuvor, als sie sich noch im Stadium I befanden, auswärts oder an der Klinik selbst einer alleinigen radikalen Excision zumeist in Kombination mit Vorbestrahlung unterzogen worden waren und anschließend dann regionäre Lymphknotenmetastasen entwickelten, bestätigt diese Ansicht.

Unterbleibt aber trotzdem die prophylaktische Lymphknotenausräumung beim malignen Melanom im Stadium I, so ist es eine Selbstverständlichkeit, daß der Patient weiterhin streng beobachtet wird, um ihn beim ersten Auftreten von verdächtiger Lymphknotenschwellung einer sofortigen weiteren Therapie zuführen zu können.

Alleinige Amputation von Fingern und Zehen mag beim subungualen malignen Melanom im Stadium I angezeigt sein. Nach einer neuen Arbeit von das Gupta und Mitarbeiter ist das subunguale maligne Melanom aber, wie oben schon erwähnt, wie ein malignes Melanom an anderer Stelle zu behandeln. Sie empfehlen als beste Methode im Stadium I eine metacarpo- beziehungsweise eine metatarsophalangeale Amputation mit prophylaktischer regionären Lymphknotenausräumung. Eine große Amputation, die auch die regionären Lymphknoten miterfaßt, erscheint ihnen bei Fällen von lokalem Recidiv oder vergrößerten metastatischen Lymphknoten in der Axilla beziehungsweise Leiste beim subungualen malignen Melanom angezeigt. Sie berichten eine Überlebensrate von 52% im Stadium I und 15% im Stadium II bei ihren Patienten. Driver und McNicker gaben 1943 Überlebensraten von 50% im Stadium I und von 2% im Stadium II beim subungualen malignen Melanom an.

Bei anatomisch diskontinuierlicher Entfernung von Primärtumor und regionärer Lymphknoten erscheinen postoperativ bei etwa 25% der Kranken ausgedehnte präregionäre Lymphbahn- und Hautmetastasen, wobei wohl für die Metastasierung die Lymphstauung begünstigend wirkt. Es erscheint in diesen Fällen am besten,

die ganze Extremität zu amputieren, vorausgesetzt, der Primärherd liegt am Arm oder am Bein, besonders dann, wenn Metastasen unterhalb des Knies beziehungsweise der Ellenbeuge und höchstens bis zum Gebiet der regionären Lymphknoten vorliegen. Auch eine primäre Amputation ist unter Umständen in Betracht zu ziehen.

Ultraradikale Maßnahmen bei der Behandlung des malignen Melanoms wie interscapulothoracale Exarticulation und Hemipelvectomy, welche in Amerika keine Raritäten sind, sind nicht mit Erfolg gekrönt, wenn nicht wirklich sämtliche Lymphknotenmetastasen mit erfaßt werden, oder wenn sich der Patient bereits im Stadium III befindet. Dies ist bei Patienten, bei denen man sich zu derartigen eingreifenden Maßnahmen entschließt, oft schon der Fall. Sie bieten also keine echte Chance (11) und nach Hellner scheidet die Hemipelvectomy beim malignen Melanom völlig aus.

Die isolierte Metastasenentfernung kommt wie oben angegeben nur bei unbekanntem Primärherd oder als palliative Maßnahme in Frage.

Nach der Statistik von Pack überlebten beim primär chirurgischen Vorgehen bei 1190 Fällen von malignem Melanom 40,5% die Fünfjahresgrenze, bei bereits vorhandenen Lymphknotenmetastasen waren es 14,1%. Die chirurgische Therapie Packs besteht in radikaler Entfernung des Primärtumors mit gleichzeitiger radikaler Ausräumung der regionären Lymphknotengruppe en bloc.

Trotzdem bis in neueste Zeit auch in Deutschland die reine chirurgische Excision mit prophylaktischer beziehungsweise therapeutischer Lymphknotenausräumung bei der Behandlung des malignen Melanoms gefordert wird (zum Beispiel Volkstädt 1965), besteht, wie oben schon erwähnt, die Tendenz in Deutschland, immer mehr die kombinierte Therapie anzuwenden. Sie besteht in einer sinnvollen Zusammenarbeit zwischen dem Röntgenologen und dem Chirurgen. Doch sind auch hierin die Erfahrungen noch nicht so weit fortgeschritten, um ein feststehendes Behandlungsschema geben zu können.

Amerikanische Autoren wie zum Beispiel McSwan und Mitarbeiter lehnen jede Bestrahlung, auch in Kombination mit chirurgischen Verfahren ab. Wegen der großen Strahlenresistenz des malignen Melanoms halten sie sie auch für eine palliative Behandlung für völlig ungeeignet. McSwan und Mitarbeiter konnten jedoch beim Lungencarcinom durch die kombinierte Behandlung mit 5-Fluoruracil und Bestrahlung gute Erfolge erzielen und glauben, daß in Zukunft vielleicht die Bestrahlung eines malignen Melanoms sinnvoll wird, wenn die Strahlenresistenz des malignen Melanomzelle herabsetzende Chemotherapeutika gefunden werden. Sie sind auch der Meinung, daß bis jetzt noch kein Chemotherapeutikum gefunden wurde, das beim malignen Melanom angewandt werden könnte.

Verschiedene Vorschläge zur kombinierten radiologisch-chirurgischen Therapie von deutscher und österreichischer Seite sind:

- Wolfram:** Röntgenkontaktvorbestrahlung 8000 bis 10000 r, chirurgische Excision, Nachbestrahlung mit etwa der Hälfte der Dosis bei der Vorbestrahlung.
Ergebnisse: im Stadium I Fünfjahresüberlebensrate 40 bis 60%, im Stadium II 6 bis 10%, im Stadium III 0%.
- Emmrich:** Vorbestrahlung 12000 bis 15000 r unter Nahbestrahlungsbedingungen, die Lymphknotenmetastasen unter Halbtiefen-therapiebedingungen bei 4000 r, Operation, Nachbestrahlung 5000 r, unter Halbtiefen-therapiebedingungen.
Ergebnisse: am günstigsten präoperative Bestrahlung mit anschließender Excision, hierbei 22,85% Todesfälle, bei alleiniger Operation 33,33% und bei alleiniger Bestrahlung 45,22%

Todesfälle trotz mangelnder histologischer
Diagnosesicherung.

Rau:

Direkte Bestrahlung mit dem Nahstrahlgerät
6000 r, danach Operation, Nachbestrahlung
mit 4000 bis 5000 r (6 bis 8 Wochen nach der
Operation).

Tangentiale Bestrahlung der Lymphwege 4000
bis 5000 r, 250 KV, 2 mm Cu-Filter.

Bestrahlung regionärer Lymphdrüsen 4000 bis
5000 r.

An Stelle der Röntgenbestrahlung auch Be-
strahlung mit dem Betatron: Tumorbereich 15
bis 20 MeV schnelle Elektronen, regionäre
Lymphknoten 20 bis 30 MeV.

Ergebnisse: Alleinige Excision Stadium I 20%,
Stadium II 12,5%; Excision und Nachbestrah-
lung Stadium II 16,6%; Vorbestrahlung und
Excision Stadium I 43,5%, Stadium II 11,1%.

Weiterhin werden als Ergebnisse bei der kombinierten Methode von
Miescher, Hergarten und Hellriegel im Stadium I 65 bis 85% Fünf-
jahresheilungserfolge berichtet. Weitere Vorschläge für die kom-
binierte Methode geben zum Beispiel:

Santler:

Vorbestrahlung mit 2000 bis 3000 r, Opera-
tion, Nachbestrahlung bis 10000 r.

Poppe:

Vorbestrahlung, Exstirpation zur histolo-
gischen Sicherung, intensive Vorbestrahlung
des regionären Lymphabflußgebietes in Kom-
bination mit chirurgischer Ausräumung und
Nachbestrahlung.

Schirren:

Vorbestrahlung mit devitalisierender Dosis,
daraufhin Entfernung mit dem elektrischen

Messer.

Kürcher: Bestrahlung des Primärtumors mit 10000 r (Einzeldosen 300 bis 500 r), Bestrahlung der regionären Lymphdrüsen mit 9000 r, beim Vorhandensein eines Resttumors elektrokirurgische Operation.

Domanig: Vorbestrahlung, Excision, Zytostatika intra und post operationem.

Ein Vergleich der Fünfjahresüberlebensraten bei verschiedenen Autoren bei rein chirurgischer und kombiniert radiologisch-chirurgischer Therapie zeigt Tabelle 11.

	Chirurgisch		Kombiniert
		Stadium I	
Pack	40%	Wolfram	40-60%
Rau	20%	Rau	43,5%
	mit prophylakt.LK-	Miescher	
		Hergarten	65-85%
	Ausräumung	Hellriegel	
Daland	72%	Zenker	50%
Block u.Hartwell	50%		
Price u.DuVal	43%		
		Stadium II	
Pack	14,1%	Wolfram	6-10%
Rau	12,5%	Rau	18,4%
		Zenker	42%

Tabelle 11: Vergleich der Fünfjahresüberlebenszeiten bei rein chirurgischer und kombinierten radiologisch-chirurgischer Therapie bei einigen verschiedenen Autoren.

An der Chirurgischen Klinik der Universität München wurden folgende Variationen der Kombinationstherapie verwendet:

Vorbestrahlung mit anschließender Operation: 65 mal, dabei waren die Ergebnisse, soweit sie nachgeforscht werden konnten, bis heute 29 zu 9 Lebende zu Gestorbenen im Stadium I, 10 zu 9 im Stadium II und 0 zu 6 im Stadium III.

Operation mit anschließender Nachbestrahlung: 15 mal, mit folgenden Ergebnissen: 0 zu 2 Lebende zu Gestorbenen im Stadium I und 0 zu 3 im Stadium II und III.

Vorbestrahlung, Operation und Nachbestrahlung: 5 mal mit den Ergebnissen: 0 zu 1, 2 zu 1 und 0 zu 1 jeweils in den Stadien I, II und III.

Wie bei Emmrich zeigen sich auch hier bei der Kombination Vorbestrahlung mit anschließender Operation die besten Erfolge. Die chirurgische Maßnahme bestand dabei in den meisten Fällen in der Ex-cision des Tumors in der oben angegebenen Technik. Dabei war fast immer eine Defektdeckung durch Hautplastik erforderlich. Es wurden dabei verschiedene Verfahren angewendet. Bei den vorbestrahlten Fällen war die Heilungstendenz, wie zu erwarten, stark vermindert. Es kam in verschiedenen Fällen zur Abstoßung des Transplantats und zur sekundären Heilung. Es wurde aber immer ein zufriedenstellendes Ergebnis erzielt.

Weiter chirurgische Maßnahmen in Kombination mit Vor- oder Nachbestrahlung waren: 3 Unterschenkelamputationen, 1 interscapulothoracale Exarticulation und 1 Mammaamputation. Der Fall der Mammaamputation konnte nicht weiter verfolgt werden. Die anderen fünf dieser Patienten sind bereits gestorben. Weiterin wurden in 4 Fällen vorbestrahlte Lymphknoten ausgeräumt.

Bei der Röntgenbestrahlung wurde in den allermeisten Fällen die Röntgenweichstrahlmethode angewendet, in den übrigen die konventionelle Methode. Außerdem wurden 6 Patienten mit dem Betatron, 4 mit dem Gerät Tele Cobalt 60 und einer mit Pendelbestrahlung

behandelt. In einem Fall wurde eine Radiumspickung durchgeführt. Etwa zwei Drittel der Melanompatienten erhielten ihre Bestrahlung an der Dermatologischen Klinik der Universität, ein Viertel am Riederinstitut und die übrigen vor allem auswärts.

Die angewandten Strahlendosen bewegten sich zwischen 2000 und 42000 r. Bei der zumeist und besonders in Zusammenarbeit mit der Dermatologischen Klinik behandelten Fällen verabreichten Röntgen-weichbestrahlung war die Durchschnittsdosis 9500 r. Sie wurde in Fraktionen von 350, 500 oder 600 r pro Sitzung verabreicht. Die Gewebehalbwertstiefe betrug je nach Tiefe des Tumors 3,5 bis 12 mm, wobei die Gewebehalbwertstiefe in etwa mit der Tumortiefe übereinstimmen soll. Alleinige Röntgenweichstrahlbestrahlung und Röntgentiefenbestrahlung ohne Operation wurde je 2 mal durchgeführt. Ein Fall davon lebt noch, ein anderer ist gestorben und die übrigen zwei konnten nicht weiter verfolgt werden.

Als rein chirurgische Therapie ohne radiologische Unterstützung wurden folgende Operationen durchgeführt: 1 Zehenamputation wegen subungualem malignem Melanom (Ergebnis unbekannt), 1 Oberschenkelamputation (Ergebnis unbekannt), 7 Lymphknotenausräumungen wegen Metastasen und 2 Pneumektomien und ein Lobektomie. Von den beiden Patienten, bei denen die Pneumektomie durchgeführt wurde, überlebte der ein 3 Monate, der andere starb im Krankenhaus. Der Patient mit der Lobektomie wegen einer histologisch nachgewiesenen Melanommetastase bei unbekanntem Primärtumor lebt heute noch, 10 Jahre nach der Operation und ist wohl auf. Eine Laparotomie wurde bei einem Patienten mit Verdacht auf ein akutes Abdomen durchgeführt, wobei sich eine allgemeine Metastasierung des Bauchraums herausstellte.

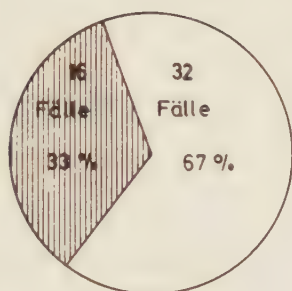
In 15 Fällen wurde der Versuch gemacht durch Zytostatika die Therapie noch weiter zu stützen. Es wurde Trenimon, Stickstofflost, Endoxan und SP 54 versucht. Es konnte dabei in keinem Falle eine Besserung, die nachweislich auf das angewandte Zytostatikum zurückzuführen gewesen wäre, beobachtet werden.

Für die Auswertung der Fälle in Hinsicht auf die Fünfjahresüberlebensrate sind leider nur 30% geeignet, da wie aus Abbildung 1 hervorgeht, 70% aller Melanomträger nach 1960, also innerhalb der zurückliegenden 5 Jahre, behandelt wurden, und so hierfür nicht in Frage kommen. Hinzu kommt noch, daß in den fünfziger Jahren hauptsächlich nur Melanompatienten im Stadium II oder III der Therapie an einer chirurgischen Klinik zugeführt wurden. Um aber doch einen nützlichen Einblick in die Heilungsaussichten zu bekommen, wurden sowohl im Stadium I als auch im Stadium II die Lebenden, die bereits 1, 2, 3, ... Jahre nach der Operation noch leben, den im 1., 2., 3., ... Jahr Gestorbenen gegenübergestellt (Abbildung 2). Es waren 105 Fälle für diese Aufstellung auswertbar. Dazu kommen noch ein Fall des Stadiums I, der sicher noch drei Jahre überlebte, und vier Fälle des Stadiums II, von denen zwei sicher ein Jahr, und einer zwei Jahre lebte, bis sie nicht mehr weiter verfolgbar waren. Ihr weiteres Schicksal bis heute ist also ungewiß. Die übrigen 31 konnten nach der Krankenhausentlassung nicht weiter verfolgt werden.

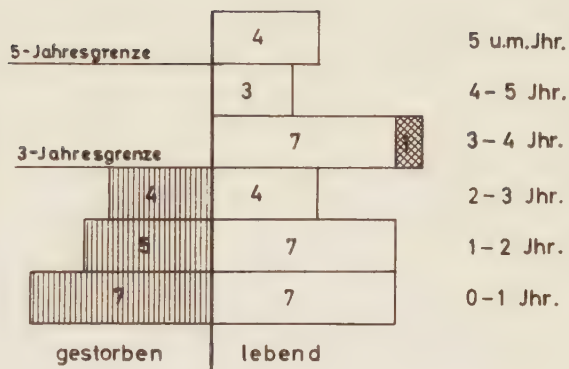
Melanomträger im Stadium III wurden 18 behandelt. Davon starben die meisten im Krankenhaus oder bald nach ihrer Entlassung. Einer überlebte ein Jahr und ein einziger lebt noch und ist wohl auf, 10 Jahre nach seiner letzten Behandlung.

Beim Vergleich der Abbildungen 2 und 3 miteinander, erkennt man deutlich die viel bessere Heilungschance eines Melanompatienten im Stadium I gegenüber der eines Patienten im Stadium II. Vor allem die Anzahl der Todesfälle im ersten Jahr nach der Behandlung stehen in starkem Kontrast zueinander. Auch geht deutlich hervor, daß die meisten Todesfälle im ersten Jahr nach der Behandlung eintreten und daß die Lebenserwartung nach Erreichen der Dreijahresgrenze sehr stark zunimmt.

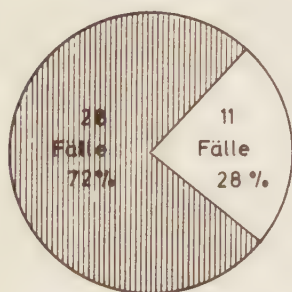
Bei der Auswertung der leider nur, wie oben schon erwähnt, wenigen Fälle aus den Jahren 1951 bis 1960 (= 42 Fälle), erhält man die in Tabelle 12 aufgeführten Fünfjahresüberlebensraten. Aus ihnen



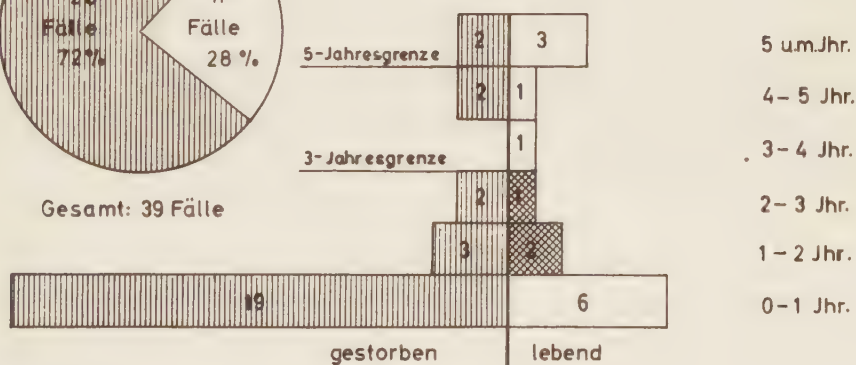
Gesamt: 48 Fälle



STADIUM I



Gesamt: 39 Fälle



STADIUM II

 = konnten nicht weiter verfolgt werden

Gesamtzahl der behandelten Melano-Malignomfälle mit Mortalität und Überlebenszeiten.

ergibt sich die Fünfjahresüberlebensrate aller behandelten maligner Melanome ohne Rücksicht auf das jeweilige Stadium von 34%.

					Fünfjahresüberlebensraten		
					Fallzahl	lebend	in %
Malignes Melanom im Stadium I:					8	4	50%
"	"	"	"	II:	21	12	42%
"	"	"	"	III:	10	1	10%

Tabelle 12: Fünfjahresüberlebensraten der an der Chirurgischen Klinik der Universität München behandelten Melanompatienten des Jahres 1951 bis 1960.

Es ist zu erwarten, daß bei Auswertung der 70% der Fälle von malignem Melanom, die seit 1960 behandelt wurden, sich noch bessere Ergebnisse herausstellen werden, da ja gerade erst in dieser Zeit die kombinierte Therapie, die heute den größten Erfolg verspricht, konsequent durchgeführt wurde.

Die Schlüsse, die aus der neueren Literatur und aus der Auswertung dieser an der Chirurgischen Klinik der Universität München behandelten Fälle von malignem Melanom zu ziehen sind, sind kurz zusammengefaßt also folgende:

Im Stadium I des malignen Melanoms übertrifft selbst die beste Strahlentherapie nicht die Ergebnisse einer in drei Dimensionen großzügig durchgeführten Excision, die Tumor und primäres Streufeld auf einen Schlag entfernt (Pack). Zusätzlich ist es empfehlenswert, eine prophylaktische Lymphknotenausräumung durchzuführen. Unterbleibt sie, so muß der Patient unter weiterer strenger Kontrolle bleiben, um beim Auftreten von Lymphknotenvergrößerungen sofort weiterbehandelt werden zu können. In einem solchen Fall werden die befallenen Lymphknotengruppen en bloc entfernt. Im Stadium II ist diese Maßnahme schon von Anfang an indiziert.

Die Methode der Wahl jedoch ist heute beim malignen Melanom die kombinierte radiologisch-chirurgische Behandlung. Dabei scheint sich die Vorbestrahlung mit bis zu 10000 r nach dem Röntgenweichstrahlverfahren mit einer Gewebehalbwertstiefe, die etwa der Tumortiefe entspricht, und die daran anschließende großzügige Excision am besten zu bewähren.

Das maligne Melanom im Stadium III hat nichts von seinem Schrecken verloren. Es besitzt auch heute noch seine äußerst infauste Prognose. Daraus folgt, daß die Frühdiagnose des malignen Melanoms die Voraussetzung für eine erfolgversprechende Therapie ist.

Die Verbesserung der Lymphknotenchirurgie mit lymphographischer Darstellung und die intralymphatische Therapie mit radioaktiven Substanzen oder mit beim malignen Melanom wirksamen zytostatischen Stoffen und auch immunologische Verfahren, bieten noch hoffnungsvolle Möglichkeiten in der Behandlung des fortgeschrittenen Melanomalignoms.

Über allem aber sollte stehen, daß die sinnvolle Zusammenarbeit von Dermatologen, Pathologen, Röntgenologen und Chirurgen und damit auch die Frühdiagnose beim malignen Melanom die besten Erfolge verspricht, die man heute bei einer Geschwulst von derartiger Bösartigkeit erzielen kann.

Zusammenfassung

Es bestehen nach heutiger Erkenntnis Zusammenhänge zwischen Rasse und Pigmentierungsgrad des einzelnen Menschen und dem Auftreten des malignen Melanoms.

Die pigmentbildenden Zellen stammen aus dem Neuroektoderm.

Das maligne Melanom oder auch Melanomalignom, diese beiden Bezeichnungen werden heute allgemein verwendet, kann auch verschiedenen gutartigen Vorstufen entstehen:

1. Naevuszellnaevus
2. melanotische Praecancerose (Problastomatose)
3. aus makroskopisch unveränderter Haut
4. aus dem juvenilen Melanom (äußerst selten)
5. aus einem blauen Naevus, dem Mongolenfleck und dem Naevus Ota, ebenfalls sehr selten, hierbei entsteht das Melanosarkom.

Eine Entartung eines ruhenden Naevus ist auf ein einmaliges Trauma hin sehr selten, selbst eine chronische Traumatisierung mag äußerst selten die Ursache zur Entartung sein.

Die Erfassung und Diagnose des malignen Melanoms basiert hauptsächlich auf:

1. Vorgeschichte
2. Klinischer Aspekt
3. Histologische Beurteilung.

Die Bestrahlung als alleinige therapeutische Maßnahme ist mehr und mehr von der in den angelsächsischen Ländern schon immer bevorzugten chirurgischen Therapie auch in Deutschland eingeholt worden. Vor allem tritt immer mehr die kombinierte chirurgisch-radiologische Therapie in den Vordergrund, die heute die Therapie der Wahl beim malignen Melanom darstellt.

140 Fälle von malignem Melanom an der Chirurgischen Klinik der Universität München im Zeitraum von 1951 einschließlich 1965 werden betrachtet, außerdem 17 Fälle, die differentialdiagnostisch von Interesse sind und 15 Fälle von einfachen Naevi pigmentosi.

Aus der Ausarbeitung geht hervor, daß bei den zumeist mit der kombinierten Methode behandelten Fällen, sowohl im Stadium I als auch im Stadium II, die meisten Todesfälle innerhalb des ersten Jahres nach der Behandlung eintreten, und daß nach Erreichung der Dreijahresgrenze die Lebenserwartung sehr stark zunimmt.

1. Albertini A.v.
Histolog. Geschw. Diagnostik, Stuttgart 1955
2. Ariel M. J.
Amer. J. of Roentgenology, Raduim Therapie
a. Nuclear Medicine 90, 1963, 311
3. Ariel a. Pack
Surg. 51, 1962, 583
4. Bartone F. F.
Urology 91, 1964, 151
5. Becker S. W.
Pigmentcell Growth, ed. by M. Gordon, New York
1963, 109
6. Bickel W. H., Meyerding W. H. a. Broders C. A.
Surg., Gynec. a. Obstetr. 76, 1943 570
7. Büngeler W.
Mün. med. Wschr. 99, 1957, 209
8. Bushe
93. Tagg. d. Vereinigg. nwdeutsch. Chirurgen 1964
9. Charalambidis a. Patterson
Surg., Gynec. a. Obstetr. 115, 1963, 333
10. Davis J.
Postgraduate Med. 18, 1955, 138
11. Domanig
81. Tagg. d. dtsch. Ges. f. Chirurg: 1964
12. 18. Österr. Ärztekongress 1964
13. Dontenwill W., Ranz H., Mohr H.
Mün. Med. Wschr. 101, 1959, 33, 1356
14. Duguid
Brit. J. Ophthal. 48, 1964, 394
15. Emmrich
Wien. klin. Wschr. 17, 1965, 299
16. Fortner, Booher, Pack
Surg. 55, 4, 1964, 485
17. Fortner, B. g., T. das Gupta, McNeer G.
Ann. of Surg. 161, 1965, 161 - 169

18. Gartmann H.
Hautarzt 13, 1962, 507
19. Med. Welt 11, 1962, 574
20. Mün. Med. Wschr. 13, 1962, 587
21. " " " 1963, 1431
22. Dtsch. Krebskongress Mainz 1963
23. Zentr.blatt f. Haut- u. Geschl.krkh. 115,
1964, 104
24. Guido Miescher Gedächtnistagg. 1963
25. Gertler W.
Dtsch. Ges.Wesen 14, 1959, 2181
26. Derm.Wschr. 143, 1961, 441
27. Gottlob R.
Chir. Prax. 1, 1961, 123
28. Gough, Guiney, Kinmonth
Brit. med. J. 1, 1963, 1181
29. Greither A.
Tgl. Praxis 3, 1962, 285
30. Grüneberg Th., Eggling E. M.
Hautarzt 12, 1961, 181
31. T. das Gupta, Brasfield R.
Ann. of Surg. 161, 1965, 545 - 552
32. Hanke E.
Tgl. Praxis 4, 1963, 285
33. Heilmeyer
Med. Klin. 60, 1965, 649
34. Held
Dtsch. zahnärztl. Zeitschr. 20, 1965, 4
35. Hellner
Bruns, Beitr. 209, 1964, 272
36. Hess P. u. Hess D.
Strahlenth. 119, 1962, 486
37. Holcik
Derm. Wschr. 149, 1964, 378
8. Hubacher
Dtsch. med. Wschr. 6, 1964, 260

39. Jänisch, Schulze
Arch. klin. exp. Derm. 217, 1963, 60
40. Jonasch A.
Mün. Med. Wschr. 13, 1962, 584
41. Kapper
Wissensch. Jahrsitzg. d. Österr. Dermat. Ges. 1963
42. Kärcher K. H.
Med. Welt. 11, 1962, 583
43. Klostermann, Liebeskind
Derm. Wschr. 147, 1963 656
44. Korting
Dtsch. Ärztebl. 7 u. 8., 1964, 455
45. Monatskurs f. ärztl. Fortb. 1, 1964, 39
46. Jhr. Tagg. d. mittelhheinischen Chir.-vereinigg.
1963
47. Kothe W. Czaika F.
Chir. Prax. 2, 1961, 253
48. Kropp
Strahlentherapie 120, 1963, 202 - 218
49. Longhin, Dimitrescu
Derm Vener. (Bukarest) 8, 1963, 101
50. Lubinus
93. Tagg. d. Vereinigg. nwdtsch. Chir. 1964
51. Marmelzat
Medic. Tribune 49, 1964, 4
52. McNeer. T. d. Gupta
Surg. 56, 1964, 512
53. McPeak, McNeer, Whiteley a. Booher
Surg. 54, 1963, 426
54. Mc Swan B., Riddell D. H. a. Crocker E. F.
Ann. of Surg. 159, 1964, 867 - 975
55. Melnitzky
Wiener klin Wschr. 17, 1965, 193
56. Miescher O. T.
Virchows Arch. path. Anat. 86, 1957, 264
57. Handb. d. Haut- u. Geschlkrkh. Bd. XII Berlin
1953

58. Miescher, Hunzinger
Schweiz. Med. Wschr. 203, 1958
59. Miller R. Th.
Postgrad. Med. 17, 1955, 445
60. Montgomery A.
Hautarzt 9, 1968, 52
61. Mundth E., Guralnick E.
Ann. of Surg. 162, 1965, 15 - 27
62. Nissen R.
Dtsch. Med. Wschr. 79, 1954, 1436
63. Nigogosyan u. an.
Cancer (Philadelphia) 16, 1963, 1097
64. Nikolowski
Dtsch. Med. Wschr. 22, 1964, 1089
65. Olischer u. Schröter
Nervenarzt 34, 1963, 226
66. Pack G. T.
Surg. Gynec. a. Obstetr. 86, 1963, 374
67. South. Med. J. 40, 1947, 832
68. Pack G. T., Gerber D. M., Scharnagel M. J.
Am. J. of Surg. 136, 6, 1952, 905
69. Pack G. T., Davis J., Oppenheim A.
Am. New York Academy of Sciences Vol 100, 11,
15, 1963, 719
70. Pack G. T., Miller R. Th.
J. of bone a. joint Surg. 40, 1, 1964, 91
71. Peterson, Hazard, Dykes, Anderson
Surg. Gynec. a. Obstetr. 37, 1964, 119
72. Poppe
Derm. Wschr. 148, 1963, 325
73. Price W. E., duVal M. K. jr.
Arch. of Surg. 87, 1963, 747 - 750
74. Priesching A., Wasl H.
Chirurg 31, 1960, 257
75. Rau
81. Tagg. d. dtsh. Ges. f. Ch... 1964

76. 93. Tagg. d. Vereinigg. nwdtsch. Chir. 1964
77. Rhode B. (cit. bei Korting)
Colloqu. Vortrag Hamburg 1963
78. Roll, Mißmahl
Med. Kl. 58, 1964, 47
79. Salamon, Schnyder, Storck
Dermatologika (Basel) 126, 1963, 65
80. Santler
Hautarzt 14, 1963, 165
81. Schirren
Med. kl. 55, 1960
82. Schreus H. Th.
Derm. Wschr. 146, 1962, 401
83. Ann. ital. Derm. clin. spér. 16, 1962, 385
84. Schuermann H.
Dtsch. Med. Wschr. 87, 1962, 1521
85. Ärztl. Wschr. 10, 1953, 49
86. Zbl. d. Haut- u. Geschlkrkh. 92, 1955, 396
87. Scolari
Rif. med. 78, 1964, 393
88. Scott
Lancet 1962 II 861
89. Simmond, Nadler, Moore
Med. Tribune 1, 1966, 2
90. Söltz-Szöts
Derm. Wschr. 147, 1963, 457
91. Spitz S.
Am. J. Path. 24, 1948, 591
92. Spitz S., Allen A. C.
Cancer 6, 1953, 1
93. Spier H.W.
Fortschr. d. prakt. Derm. u. Vener, Bd IV 1963,
203 - 239
94. Stein
Strahlentherapie 125, 1964, 485

95. Stenger A.
C. Chirurg 11, 1954, 487
96. Steward D.E., Hey L. J., Varca R. S.
Int. Abstr. of Surg. 97, 1953, 209
97. Sylven B.
Acta Radiol. 32, 1949, 33
98. Szodoray L.
Hautarzt 13, 1962, 437
99. Tappeiner S.
Arch. Derm. 200, 1955, 251
100. Traub E.F., Keil H.
Arch. Derm. Syph. (Chicago) 41, 1940, 214
101. Valecchi
Rass. Derm. Sif. 16, 1963, 85
102. Vadasc u. Kovacs
Arch. Geschw.forschg. 22, 1964, 309 - 314
103. Venkei, Bakos
Borgyogy. vener. Szle 39, 1963, 101 - 104
104. Volkstätt H.
Dtsch. Krebskongr. Mainz 1963
Chir. Prax. 9, 1965, 469
105. Wildner
Arch. d. Geschw.forschg. 22, 1963, 71
107. Wolfram
18. Österr. Ärztekongr. 1964
Wien. klin. Wschr. 17, 1965, 295
108. Zenker R.
Diskussionsbemerkg. beim Dtsch. Chir. Kongr.
München 1964
81. Tagg. d. Dtsch. Ges. f. Chir. 1964

Lebenslauf.

Ich, Peter Josef Dippel, bin am 8. April 1940 in Dessau als Sohn der Eheleute Karl Dippel und Barbara Dippel, geborene Bundschuh, geboren. Im Jahr 1946 trat ich in die Volksschule in Nördlingen ein, von ihr wechselte ich 1947 nach Augsburg an die Schule vor dem Roten Tor über. Nach Abschluß der fünften Volksschulklasse besuchte ich das Staatliche Realgymnasium in Augsburg, welches ich nach neun Jahren im Jahre 1960 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Im Herbst desselben Jahres schrieb ich mich bei der Medizinischen Fakultät an der Universität München als Student ein. Im Sommersemester 1961 unterzog ich mich mit Erfolg der naturwissenschaftlichen Prüfung und im Wintersemester 1962/63 ebenso der ärztlichen Vorprüfung. Im Herbst 1966 bestand ich die ärztliche Prüfung.

Für die Überlassung des Themas danke ich Herrn Professor Dr. Dr. h. c. Rudolf Zenker und für die Ratschläge und die Unterstützung während der Arbeit danke ich Herrn Privatdozent Dr. Fritz Rueff und Herrn Dr. Rudolf Bedacht.

